

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Année 1926

N°.....51

THESE
POUR LE
DOCTORAT VETERINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris (1926)

par

ALBERT-MARIE-GERMAIN DELRIEU,
né le 25 février 1900, à Brommat (Aveyron).

DU MÉCANISME DE L'ACTION
DE L'YPÉRITE SUR LA PEAU

JURY

Président : M. DESCREZ, professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : MM. PETIT et NICOLAS, professeurs à l'Ecole
Vétérinaire d'Alfort.

PARIS
EDITIONS MEDICALES
7, Rue de Valois, 7

1926

THESE
POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1926

N°... 51

THESE

POUR LE

DOCTORAT VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris 1926

par

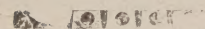
ALBERT-MARIE-GERMAIN DELRIEU

né le 25 février 1900, à Brommat (Aveyron)

DU MÉCANISME DE L'ACTION DE L'YPÉRITE SUR LA PEAU

JURY

Président : M. DESGREZ, professeur à la Faculté de
Médecine.



Assesseurs : MM. PETIT et NICOLAS, professeurs à
l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.

EDITIONS MEDICALES

7, rue de Valois, PARIS, 7

1926

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE VETERINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE;

Directeur : M. E. NICOLAS;

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Ecoles Vétérinaires; P.-J. CADIOT; A. RAILLIET; H. VALLÉE.

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie descriptive des mammifères domestiques ..	BOURDELLE.
Physiologie, thérapeutique générale, matière médicale.	MAIGNON.
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; his- toire naturelle médicale	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique; jurisprudence	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opéra- toire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire clinique; médecine opératoire; obstétrique	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies micro- biennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique, ins- pection des denrées alimentaires; autopsies	PETIT.
Hygiène et agronomie; zootechnie et économie rurale.	DECHAMBRE.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER. LEBLOIS. LESBOUYRIES.	MM. MONVOISIN. MOUSSU (R.). PETIT (M.). VERGÉ.
---	---

*La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opi-
nions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elles n'entendent leur
donner ni approbation, ni improbation.*



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE ET DE MON PÈRE

A MA FEMME

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

professeur de chimie médicale

membre de l'Académie de médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PETIT

professeur d'anatomie pathologique

membre de l'Académie de médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

professeur de physique et chimie médicales

directeur de l'Ecole d'Alfort

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

AVANT-PROPOS

Nous tenons à adresser, au début de ce travail, l'hommage de notre profonde gratitude à M. le Professeur Desgrez qui a bien voulu présider notre thèse, à tous nos maîtres de l'Ecole d'Alfort, et en particulier à nos examinateurs : notre maître, M. le Professeur Petit, et M. le Professeur Nicolas.

Nous sommes heureux d'inscrire ici notre vive reconnaissance à l'égard de notre maître de physiologie, M. Magne, directeur de laboratoire, et de M. le Professeur Guieysse, agrégé d'histologie, qui, au cours de cette étude, nous ont conseillé avec toute l'expérience qu'ils ont acquise sur ce sujet pendant la guerre.

INTRODUCTION

Les gaz de combat utilisés pendant la guerre peuvent être divisés en deux grandes catégories d'après leur mode d'action :

1° Les toxiques généraux, dont le type est l'acide cyanhydrique; leur action s'exerce sur toutes les cellules de l'organisme, en particulier sur le système nerveux, et peut déterminer une mort presque foudroyante.

2° Les corps qui doivent leur novicité à leur action locale; doués d'une plus faible toxicité, ils agissent principalement sur les points au contact desquels ils arrivent, et peuvent ainsi créer des lésions organiques plus ou moins graves et entraîner la mort par les troubles fonctionnels qui en résultent. C'est à cette seconde catégorie qu'appartiennent tous les composés irritants, sternutatoires, lacrymogènes, vésicants.

Parmi ceux-ci, un des plus connus est le *sulfure d'éthyle dichloré*, plus ordinairement appelé *ypérite*, ou encore gaz moutarde.

V. Meyer avait déjà signalé, en 1886, les propriétés particulières de quelques éthers sulfures halogénés, et notamment du sulfure d'éthyle dichloré, dont il

avait remarqué l'action sur la peau et les muqueuses.

C'est bien en effet sur le revêtement cutané que l'ypérite exerce son action la plus frappante. Les expériences faites sur les animaux de laboratoire nous ont conduit à rechercher le mécanisme de cette action. Dans le présent travail nous exposerons brièvement l'étude clinique et anatomo-pathologique des lésions que produit l'ypérite sur la peau de l'homme et des animaux, puis nous essaierons de démêler les nombreux facteurs qui interviennent dans la genèse de ces lésions.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CLINIQUE DE L'ACTION DE L'YPERITE SUR LES TEGUMENTS

Chez l'homme, l'application d'ypérite ne s'accompagne d'aucune douleur. Il y a une période latente pendant laquelle n'apparaît aucun symptôme. La durée de cette période dépend de la concentration, c'est-à-dire de la dose d'ypérite appliquée par unité de surface, et constitue un élément utile pour le pronostic.

La première manifestation est l'érythème qui se produit 1 à 24 heures après l'application. La peau rougit comme si elle avait subi l'action d'un sinapisme ou des rayons solaires. L'intensité de l'érythème varie avec la susceptibilité des sujets, la concentration, la durée de l'application, et aussi la région intéressée, les aisselles et l'aîne étant particulièrement sensibles aux vapeurs d'ypérite. Cet érythème peut s'accompagner de démangeaison, ou même d'une sensation de cuisson, qui s'exagèrent par la friction.

A la rougeur succède, en quelques heures, parfois en 1 ou 2 jours, le symptôme qui caractérise la troisième phase : la phlyctène. Celle-ci se développe le plus souvent sous l'influence de tout frottement, qui favorise le clivage des couches de la peau. La phlyctène peut être précédée d'un gonflement des couches de l'épiderme, ou même d'un léger œdème; elle se forme alors sur une petite élévation de peau. Sa membrane est mince, et, quand elle se rompt, laisse échapper un liquide séreux, clair, citrin. La douleur qui, jusqu'à ce moment, était légère, s'accuse à la moindre irritation. Si le liquide s'échappe par une petite ouverture, la membrane s'affaisse, mais la phlyctène ne tarde pas à se reformer. Cette exsudation dure plusieurs jours.

Dans les atteintes très graves, l'œdème devient important, particulièrement au niveau du scrotum, et les phlyctènes ne se forment plus. Il se produit alors une véritable gangrène de tous les tissus, qui ont été pénétrés par l'ypérite. Ces brûlures n'entraînent pas de collapsus, comme on en observe dans les brûlures proprement dites.

Quand l'exsudation s'arrête, il se forme une petite croûte au niveau de la phlyctène, mais la réparation est lente, demandant jusqu'à sept ou huit semaines dans les cas graves. La peau, à ce niveau, présente très souvent une pigmentation brune très tenace qui dure des mois et même des années.

Chez les animaux, les symptômes observés sont quelque peu différents. De tous les sujets d'expérience,

cheval, chien, lapin, cobaye, rat ou souris, le cheval s'est montré de beaucoup le plus sensible à l'action du sulfure d'éthyle dichloré. C'est pourquoi nous allons résumer les symptômes qui apparaissent chez le cheval. D'ailleurs le tableau clinique est le même chez les autres sujets d'expérience, mais moins net.

L'application de quelques milligrammes d'ypérite pure, ou d'une solution, ou de vapeurs d'ypérite, produit en une quinzaine de minutes un œdème, qui, localisé d'abord à la surface d'application, s'étend peu à peu et atteint son maximum en quelques heures. Cet œdème occupe l'épaisseur de la peau; celle-ci est épaisse, chaude, sensible à la palpation et présente en outre une fermeté particulière.

Le lendemain cet œdème a diffusé, s'est étalé, est descendu vers les régions déclives. 48 heures après, tout semble rentré dans l'ordre.

Vers le quatrième jour qui suit l'application, la peau se dessèche, durcit, commence à se mortifier. Cette mortification est à peu près complète vers le huitième jour et sur les bords de l'escarre ainsi formée apparaît un sillon disjoncteur qui facilitera la chute de celle-ci. La peau mortifiée, sèche, dure, se trouve enchassée au milieu de la peau saine, et rappelle l'escarre ou cor qui se produit chez le cheval après l'application d'un harnais défectueux ou trop serré.

L'élimination de l'escarre est tardive et a lieu, suivant la gravité de l'atteinte, 1, 2 et même 3 mois après l'application d'ypérite. Dans le cas où la concentra-

tion est élevée, il se produit de la suppuration sous l'escarre, dont la chute se trouve ainsi accélérée.

La cicatrisation est lente, sous-crustacée, mais à son niveau la peau est glabre, dépigmentée. Les poils peuvent y pousser, mais longtemps après; encore faut-il que la concentration n'ait pas été trop forte.

Chez les animaux, nous ne voyons donc pas de phlyctène; si l'exsudation est rare, l'œdème s'observe toujours, de même que la mortification cutanée. Une différence profonde semble séparer l'action de l'ypérite sur l'homme et sur les animaux. L'étude anatomo-pathologique de ces lésions nous permettra, au moins dans une certaine mesure, d'expliquer cette différence. Mais remarquons déjà que l'œdème, et aussi la mortification cutanée, constituent les manifestations les plus générales de cette action.

CHAPITRE II

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

DES LÉSIONS CREEES PAR L'YPERITE

Les lésions primitives de la peau de l'homme consistent surtout dans la congestion des téguments. Si l'atteinte est légère, le microscope ne révèle aucune altération des cellules épidermiques; la couche cor-

née est légèrement gonflée, spongieuse. Si la concentration est plus forte, la colorabilité anormale des cellules épidermiques témoigne de leur mortification. Les couches superficielles du derme sont congestionnées. L'œdème peut être très abondant, surtout au scrotum, et dissocier les faisceaux conjonctifs sous-cutanés. En même temps la diapédèse est très active et les leucocytes envahissent toute la région œdématisée.

Les lésions secondaires présentent un intérêt particulier, car elles permettent de suivre la formation des phlyctènes et des escarres. Le corps papillaire présente souvent un peu d'œdème qui distend les filaments d'union des cellules, et le frottement suffit dès lors à produire un clivage de la peau soit entre le corps muqueux et le corps papillaire, soit entre deux assises du corps muqueux. La rupture se fait le plus souvent au niveau du stratum granulosum. Ainsi se trouve formée la phlyctène où s'accumule un liquide séreux ou séro-fibrineux, tenant en suspension quelques leucocytes et des débris cellulaires.

Dans d'autres cas, on observe l'altération cavitaire signalée par Leloir : des cellules du corps muqueux se gonflent, se vacuolisent, peuvent se rompre et confluer pour former une vésicule. On observe aussi, en plus de cet œdème qui distend les cellules, un œdème interstitiel du corps muqueux qui produit l'état spongieux décrit par Unna.

Lorsque la concentration d'ypérite est élevée, les

vaisseaux du derme se thrombosent et il se produit une escarre. Dans ces cas très graves il n'y a plus ni phlyctène, ni vésicule.

La cicatrisation de l'épiderme se fait à partir des cellules de Malpighi qui ont conservé leur intégrité et qui prolifèrent avec activité sur la périphérie de la lésion. Ces nouvelles cellules ~~œmipiètent~~ s'empâtent sur la phlyctène et finissent par la combler.

Chez les animaux, nous avons vu que le tableau clinique offre quelques particularités. Il nous semble que la structure de la peau en est la cause principale. Si nous considérons par exemple la peau du cheval, nous voyons que l'épiderme est réduit à quelques couches, et recouvert d'une couche cornée très mince. Il est du type planiforme. Il n'y a pas de papilles; seuls pénètrent dans le derme les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares. Le derme est épais, le derme superficiel et le derme profond sont lâches, mais le derme moyen est très dense. Les capillaires superficiels forment un réseau plan sous l'épiderme, et ne donnent pas d'anses puisqu'il n'y a pas de papilles.

La première lésion importante chez le cheval est l'œdème. L'épiderme présente bien une colorabilité anormale, mais surtout le derme superficiel et le derme profond présentent un œdème important qui en dissocie les éléments, et qui est infiltré de leucocytes. Les capillaires sont thrombosés, et aussi les vei-

nules et les artérioles, si la dose d'ypérite est suffisamment forte.

L'escarre qui apparaît ensuite se trouve formée de l'épiderme et des couches superficielles du derme. L'invasion leucocytaire est telle que la suppuration s'établit sous la peau mortifiée.

La réparation se fait à partir de la périphérie de la lésion, et les cellules néoformées s'insinuent peu à peu sous l'escarre. On observe fréquemment au cours de la cicatrisation des phénomènes de dyskératose : il y a souvent formation de globes épidermiques.

Ce rapide exposé clinique et anatomo-pathologique nous permet de faire des remarques intéressantes. Sans doute nous ne constatons pas de phlyctènes sur la peau du cheval, mais elles ne s'observent pas non plus dans les atteintes graves de la peau de l'homme, et dans ce cas les lésions se rapprochent de celles du cheval.

En outre, le cheval se montre bien plus sensible que l'homme à l'action de l'ypérite; sa sensibilité est de cinq à dix fois plus grande environ. A quoi cela tient-il ? A des raisons anatomiques. La différence anatomique la plus frappante de la peau du cheval est la minceur de l'épiderme et en particulier de la couche cornée. Or, la défense de la peau contre les agents chimiques est assurée par la couche cornée, et cette défense est surtout bien faite là où la couche cornée présente le maximum d'épaisseur. La peau de l'homme nous en apporte la preuve : il suffit de comparer

à ce point de vue la résistance de la face palmaire et de la face dorsale des mains. Ce qui est vrai pour les irritants chimiques l'est aussi pour l'ypérite. Les personnes ayant manipulé l'ypérite ne présentent jamais ou presque jamais de lésions sur la face palmaire de la main, tandis que la face dorsale est souvent atteinte. La comparaison du cheval à l'homme est aussi démonstrative, puisque l'épiderme du cheval est très mince et la sensibilité de cet animal très grande. En définitive, la sensibilité de l'homme ou du sujet d'expérience se mesure à l'épaisseur de la couche cornée : plus cette couche est épaisse, moins la sensibilité est grande, et inversement.

Mais pourquoi n'observons-nous pas de phlyctènes chez les animaux? C'est d'abord parce que la couche cornée est très mince et qu'elle est une barrière trop fragile si le liquide a tendance à la refouler. Il n'y a pas formation d'une phlyctène, mais exsudation. De plus, l'ypérite est une substance trop active sur la peau mal protégée du cheval. On observe en effet des phlyctènes sur cet animal à la suite d'une application d'onguent vésicatoire par exemple, ou même de biiodure de mercure sur la peau. Mais les vésicules sont limitées par une pellicule délicate qui ne tarde pas à se rompre. Il est intéressant de noter l'action du biiodure de mercure qui reste sans effet sur la peau de l'homme, sans doute parce que notre peau est plus efficacement protégée.

Chez le chien nous n'observons pas de phlyctènes

sur la peau, ou rarement, mais on peut en déterminer sur les tubercules plantaires par des applications suffisantes d'ypérite. Les tubercules plantaires sont recouverts d'une couche kératinisée épaisse, qui, soulevée par le liquide, forme bien une phlyctène. Il faut une forte dose d'ypérite pour obtenir ce résultat, ce qui confirme bien l'importance de la structure de la peau au point de vue de la sensibilité.

Une autre preuve nous est fournie par l'action de l'ypérite, ou d'une façon plus générale des vésicants, sur les muqueuses. Les muqueuses en effet offrent une bien moindre résistance à leur action que la peau : d'abord rubéfiées, elles ne tardent pas à être corrodées. Il n'était pas rare, pendant la guerre, de voir la muqueuse buccale complètement exfoliée sur des chevaux qui avaient mangé des fourrages souillés d'ypérite. Or, si nous examinons au microscope une muqueuse, la muqueuse de la face postérieure des lèvres par exemple, nous avons un épithélium pavimenteux stratifié, sans couche cornée. Ainsi la peau du cheval tient le milieu, tant au point de vue de sa structure qu'au point de vue de sa sensibilité, entre une muqueuse et la peau de l'homme.

L'épaisseur de la couche cornée s'oppose à la pénétration des médicaments, à leur absorption par la peau grâce à son épaisseur, mais aussi à son imbibition par des substances grasses. Mais ce facteur n'intervient pas lorsqu'il s'agit de l'ypérite. L'ypérite en effet est soluble dans les graisses et dans les lipoides, et cette

propriété favorise singulièrement son absorption par la peau. Sa pénétration peut aussi être facilitée par les follicules pileux, et les tubes des glandes sébacées et sudoripares. En raison de leur affinité très grande pour l'ypérite, il semble permis de penser que les couches superficielles de l'épiderme peuvent la retenir et l'empêcher d'atteindre le derme. Mais dès que la quantité d'ypérite déposée sur la peau est suffisante, elle gagne très rapidement le derme. Ainsi lorsqu'on applique l'ypérite sur la peau, une partie s'évapore, une partie est arrêtée par les couches superficielles, et une partie pénètre dans les couches profondes. Cette pénétration est très rapide : un lavage énergique de la peau intéressée, même fait deux ou trois minutes après l'application, n'empêche pas les lésions d'apparaître; il les atténue. Le même lavage fait trente ou seulement quinze minutes après l'application n'a presque aucun effet utile.

Des auteurs américains voient dans l'affinité de la couche cornée pour l'ypérite la raison du rôle protecteur de celle-ci. Le passage de l'ypérite dans les couches plus profondes serait retardé de cette façon. On sait que les régions qui sont le siège d'une sudation active sont plus sensibles aux vapeurs d'ypérite que la peau parfaitement sèche. Nous-mêmes avons constaté la même sensibilité de la peau moïte, en sueur, ou mouillée artificiellement, sur le cheval. D'après ces auteurs, cette particularité tient à ce fait que la couche cornée n'a plus une affinité aussi grande pour

l'ypérite parce qu'elle est imprégnée d'eau. L'ypérite, très peu soluble dans l'eau, serait moins facilement arrêtée par la couche cornée.

Quoi qu'il en soit, l'ypérite franchit l'épiderme, arrive dans le derme. Il nous faut maintenant rechercher les transformations qu'elle peut subir, et dégager le mécanisme de son action. Nous allons être ainsi amené à envisager l'influence chimique de ce corps, les modifications physico-chimiques qu'il peut produire au sein des cellules; nous étudierons ensuite les réactions de l'organisme, le rôle du système nerveux et de la circulation; enfin nous tâcherons de suivre les diverses phases de l'action de l'ypérite *in vivo*, grâce à un examen microscopique direct, et de comparer cette action à celle qu'exercent les caustiques et les vésicants sur la peau.

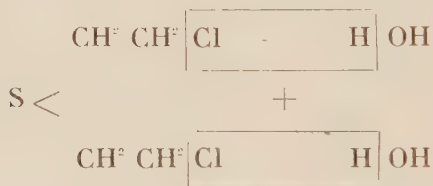
DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE III

ACTION CHIMIQUE PROPREMENT DITE

La relation entre l'action toxique de l'ypérite et ses propriétés chimiques semble s'expliquer par la présence des deux atomes de chlore.

En présence de l'eau, l'ypérite ne tarde pas à s'hydrolyser; elle se décompose en thiodiglycol et en acide chlorhydrique d'après la formule suivante :



L'action de l'ypérite au sein des tissus a été expliquée par cette réaction, l'acide chlorhydrique libre suffisant à produire les lésions constatées. Le thiodiglycol n'entre pour rien dans cette action puisqu'il n'a aucun effet sur la peau. D'ailleurs l'action locale décroît avec l'hydrolyse; il faut que le sulfure d'éthyle dichloré pénètre intact dans les cellules. Des auteurs américains ont constaté que quand un œuf d'oursin a séjourné 8 minutes dans une solution d'ypérite, la

segmentation se fait normalement pendant 2 heures, puis s'arrête. Cet arrêt coïncide avec la présence d'acide chlorhydrique libre, c'est-à-dire qu'il se produit quand l'acide chlorhydrique formé n'est plus neutralisé par les substances basiques qui entrent dans la constitution du protoplasma cellulaire ou du milieu intérieur. La période latente, que nous avons signalée, correspond donc à l'hydrolyse qui se produit graduellement. Comme l'hydrolyse est retardée par l'abaissement de température, de même aussi est prolongée la période latente. Si l'on injecte de l'ypérite dans un œuf d'oursin il n'y a donc pas de lésion immédiate, il faut attendre que l'hydrolyse ait eu lieu. L'injection d'acide chlorhydrique d'une égale acidité produit alors les mêmes effets.

Ainsi l'ypérite n'agit pas en tant qu'ypérite sinon les lésions devraient apparaître dès sa pénétration. Il est logique d'admettre qu'elle se décompose en acide chlorhydrique et en thiodiglycol dans nos tissus comme cela se passe *in vitro* en présence d'eau. Sans doute *in vivo* l'hydrolyse est-elle plus lente, puisque dans une solution isotonique de chlorure de sodium elle est moins rapide que dans l'eau pure.

Ce dédoublement de l'ypérite peut-il nous donner quelques éclaircissements sur la genèse des lésions qui se forment et notamment de l'œdème ? Nous savons que l'acide chlorhydrique pur présente une grande affinité pour l'eau. Grâce à cette affinité, l'acide chlorhydrique libre formé peut soustraire l'eau aux tissus

voisins. Un des effets de l'ypérite est donc la déshydratation. C'est en somme une brûlure, mais une brûlure lente, graduelle, en rapport avec l'hydrolyse de l'ypérite. Les acides faibles suffisent à précipiter le gel cytoplasmique, mais les acides forts, l'acide chlorhydrique en particulier, entraînent la destruction totale de la cellule, solubilisent les matières albuminoïdes. Ces simples phénomènes chimiques suffisent-ils à expliquer l'œdème et la mortification? Il sont sans doute à la base de ces lésions, mais la pathogénie de celles-ci est plus complexe.

CHAPITRE IV

ACTION PHYSICO-CHIMIQUE

La libération d'acide chlorhydrique, produisant une acidité locale, conduit naturellement à penser à la théorie de Fischer sur l'œdème. Pour Fischer, l'œdème est un problème physico-chimique, un problème colloïdal. Cet auteur prétend que la circulation n'a pas une action directe sur l'œdème, mais que celui-ci est dû entièrement à l'affinité pour l'eau de nos tissus qui sont des colloïdes. Or l'hydrophilie des colloïdes, de la gélatine, de la fibrine par exemple, est modifiée par les électrolytes, augmentée en particulier par les acides. La gélatine, la fibrine en effet se gonflent plus

dans l'eau acidulée que dans l'eau pure. Il en est de même pour nos tissus, dont l'hydrophilie se trouve augmentée sous la même influence. A l'appui de sa théorie, Fischer apportait comme preuves des faits tirés de l'expérience : un membre de grenouille ligaturé et plongé dans l'eau présente très rapidement un œdème considérable qui est acide; les cadavres s'œdématisent dans l'eau parce que leurs tissus deviennent acides; les liquides d'œdème clinique offrent souvent une réaction acide; les œdèmes locaux consécutifs à diverses piqûres d'insectes ou de végétaux sont souvent dûs à l'inoculation d'un acide. En présence de tels faits Fischer assurait que l'hydrophilie de nos tissus joue le principal rôle dans la formation de l'œdème.

On peut objecter que cette théorie ne tient pas compte des propriétés des membranes cellulaires, c'est-à-dire des phénomènes osmotiques qui pour nombre fisante d'œdème; il y a des cas où l'œdème n'est pas tion des ions H sur l'imbibition paraît certaine, mais l'augmentation de l'acidité n'est pas une cause suffisante d'œdème, il y a des cas où l'œdème n'est pas lié à une augmentation du pH. En regard des analyses de Fischer, de nombreux dosages ont été faits qui prouvent que dans beaucoup d'œdèmes la concentration des ions H n'est pas plus élevée que dans le sang.

La théorie de Fischer ne suffit donc pas à expliquer l'œdème en général. Mais dans la question qui nous occupe, elle présente un intérêt réel. La théorie de

l'action de l'ypérite par son hydrolyse explique l'acidité locale qui suffit à créer l'œdème. Sans doute, disent les biologistes, l'imbibition ne peut exister que lorsque l'hémiperméabilité est détruite par la mort. Mais du fait même de la présence de l'acide chlorhydrique libre, il y a des modifications profondes des membranes, qui, altérées, ne peuvent plus s'opposer à l'imbibition du protoplasma cellulaire.

Nous parlions tout à l'heure de l'affinité de l'acide chlorhydrique libre pour l'eau, mais les matières protéiques ont elles aussi une grande affinité pour l'acide chlorhydrique. De la fibrine, que l'on fait tremper dans une solution étendue d'acide chlorhydrique, peut enlever l'acide au liquide si complètement que celui-ci devient neutre. Donc à la suite de l'hydrolyse de l'ypérite les substances albuminoïdes du protoplasma cellulaire fixent fortement l'acide chlorhydrique. Cette acidité favorise et entretient leur imbibition. Aussi à l'affinité propre de l'acide chlorhydrique pour l'eau, vient s'ajouter l'hydrophilie des colloïdes tissulaires qui se trouve notablement accrue.

Des muscles immergés dans l'eau pure gonflent moins que des muscles plongés dans l'eau additionnée d'ypérite. Il y a lieu néanmoins de remarquer que les résultats ne sont pas très probants dès les premières heures, parce que l'hydrolyse ne s'est pas produite ou qu'elle est encore insuffisante. Dans la suite, la fixation en eau devient plus importante, particulièrement lors de l'immersion des globes oculaires dont les mi-

lieux internes représentent des colloïdes à peu près parfaits.

On peut objecter que ces expériences sont faites dans un milieu qui n'est pas isotonique. Si du liquide de Locke remplace l'eau pure, le gonflement des muscles existe encore, mais il est moins important. Le mélange liquide de Locke-ypérite se comporte de la même façon, mais l'hydrolyse de l'ypérite y est plus lente que dans l'eau pure.

Mais de telles expériences s'éloignent encore beaucoup des conditions naturelles. Le souci de nous rapprocher de la réalité nous a conduit à faire les expériences suivantes : un lambeau de peau est prélevé sur un cheval, fixé immédiatement sur une plaque de liège, et reçoit aussitôt une application d'ypérite. Il semble permis d'espérer que la peau restera vivante assez longtemps pour qu'il soit possible de constater une modification au point d'application. Mais la surface de la peau ainsi traitée reste parfaitement plane. Il vient naturellement à l'esprit d'objecter que l'œdème ne peut se former puisque la région est privée de circulation.

Pour répondre à cette objection nous avons placé un lambeau de peau, fraîchement détachée et traitée de la même façon, sur une lame de coton nageant dans du liquide de Locke. La peau ne s'œdématise pas. Sur sa face profonde on constate une tache hémorragique au niveau de l'application d'ypérite, tache qui témoigne bien de la pénétration du corps vésicant.

Ces expériences, faites *in vitro*, nous avons voulu les réaliser sur l'animal même. Pour cela, sur un cheval, nous avons, à la faveur d'une petite incision cutanée, décollé la peau sur un carré de six ou sept centimètres de côté. Au centre de ce carré est déposée une goutte d'ypérite. La même dose est appliquée sur une région saine qui servira de témoin. L'œdème de l'application témoin apparaît, comme d'habitude, en quelques minutes, et devient rapidement volumineux, tandis que sur la peau décollée, l'œdème se forme avec un retard de 30 minutes, et n'atteint pas le même volume. .

En raison de son grand pouvoir de pénétration, l'ypérite a pu traverser la peau décollée, agir sur le tissu conjonctif sous-jacent et provoquer ainsi de l'œdème. Afin d'éviter cette action profonde, nous avons, au cours d'autres expériences, introduit sous la peau détachée une mince plaque de clinquant stérilisée. Les résultats obtenus sont encore plus nets que dans l'autre expérience. La plaque est enlevée une heure après l'application. Il n'y a pas, à ce niveau, trace d'œdème, tandis que l'œdème témoin apparu depuis 45 minutes est déjà volumineux. Dans ces deux dernières expériences la peau était bien vivante, car il y a eu cicatrisation par première intention. Pourtant il n'y a pas eu d'œdème. Les différences qui séparent cette peau décollée de la peau normale doivent nous éclairer sur la pathogénie de l'œdème. La peau décollée, mais encore vivante, est presque éternée et à

peu près complètement privée de circulation. Il convient de rechercher quel est de ces deux facteurs, circulatoire et nerveux, celui qui joue le rôle principal dans la formation de l'œdème.

CHAPITRE V

ROLE DU SYSTEME NERVEUX

Le rôle du système nerveux a été signalé depuis longtemps pour expliquer le mode d'action des vésicants. Les phénomènes vasculaires constatés à la suite de l'application d'un vésicant ont été rapprochés de ceux qui s'observent sous l'influence de l'excitation mécanique de la peau par une pointe mousse. Il suffit de tracer un léger trait sur la peau avec le bord de l'ongle pour provoquer des troubles vaso-moteurs. La raie blanche qui apparaît dans ces conditions a été attribuée à l'excitation des cellules vaso-motrices, à un spasme vasculaire. Vulpian considérait, en outre, que la raie rouge, qui succède à la raie blanche et que traduit la vaso-dilatation, doit être rapportée à l'épuisement des éléments nerveux mis en jeu. Cette vaso-dilatation, qui est le phénomène dominant et durable, s'observe d'emblée à la suite de l'application des vésicants, parce que l'action de ces corps est très énergique. Si, en effet, l'ongle appuie fortement sur la peau,

elle produit immédiatement une raie rouge et sur chacun de ses côtés s'observe une raie blanche. En définitive l'action des vésicants a été surtout expliquée par l'intervention du système nerveux. Dans ces dernières années, Krogh est revenu sur cette explication. Par excitation mécanique très légère, faite avec un cheveu, sous le microscope, sur la langue de la grenouille, ce physiologiste a vu se dilater les capillaires du territoire excité. Cette dilatation se fait, après une période latente, sur un territoire débordant un peu le point d'excitation. Il s'agit bien, d'après cet auteur, d'un réflexe nerveux local et non d'une action directe sur le capillaire. Du reste, la nature nerveuse de ce phénomène est encore mieux prouvée par la cocaïnisation ou par la section préalable du nerf, déterminant la dégénérescence des filets nerveux. Par ces moyens, le réflexe dilatateur local est supprimé. Comme le processus est très localisé, l'intervention des cellules nerveuses ganglionnaires n'est pas possible. Ce réflexe dilatateur local appartient, d'après Krogh, à la catégorie des rudimentaires réflexes d'axone. Le même auteur prétend que l'action de l'essence de moutarde est analogue : elle cesse après dégénérescence des filets nerveux, elle est abolie par l'anesthésie locale des fibres sensibles et, dans ce cas, la réaction apparaît quand l'anesthésie est dissipée.

Nous ne voulons pas discuter ici l'influence des vésicants, de l'essence de moutarde, de l'ypérite, en particulier, sur ce réflexe. Mais nous voulons rechercher

quelle est la part du système nerveux dans l'apparition du signe clinique principal : l'œdème. Krogh affirme que l'anesthésie supprime le réflexe dilatateur. Supprimera-t-il l'œdème ? Pour répondre à cette question, nous avons fait sur deux chevaux des injections traçantes de cocaïne sous la peau. Ces injections furent faites en lignes parallèles et sur une large surface, pour que l'anesthésie soit sûrement réalisée. L'application d'ypérite est faite au centre de la région anesthésiée, quand celle-ci est insensible à la piqure. La même application faite sur une région voisine sert de témoin. Au cours de six expériences l'œdème apparut au bout du même temps, acquit la même importance sur la peau, anesthésiée et sur la peau normale. Dans un seul cas l'anesthésie sembla retarder et atténuer l'œdème; encore faut-il avouer que cet effet fut très léger. Il nous semble donc permis de conclure que l'œdème n'est pas sous la dépendance du système nerveux, dans le cas qui nous intéresse, aussi bien d'ailleurs pour l'ypérite que pour l'essence de moutarde, car des expériences de contrôle ont été faites pour ce dernier corps. Il nous reste donc à rechercher le rôle du facteur circulatoire.

CHAPITRE VI

ROLE DE LA CIRCULATION

Pour élucider l'importance du facteur circulatoire, nous nous sommes adressé à l'action de l'adrénaline. Disons tout de suite que cette action est très intéressante et qu'elle s'est toujours révélée très nette. Les injections d'adrénaline ont été faites sous la peau, comme pour la cocaïne, avec le souci de répandre largement l'adrénaline autour du point d'application. L'adrénaline retarde toujours l'apparition de l'œdème, et ce retard est très important : la peau soumise à l'action de l'adrénaline puis à celle de l'ypérite, reste mince et souple pendant quelques heures. Le témoin, qui nous a toujours servi de contrôle au cours de telles expériences, présente de l'œdème en quelques minutes. Au niveau de la peau normale on constate toujours très nettement l'épaississement, le durcissement, l'œdème, symptômes que nous avons déjà signalés. C'est seulement vers la deuxième heure, parfois même bien plus tard, que l'œdème apparaît dans la région soumise d'abord à l'action de l'adrénaline. Comment expliquer cette action de l'épinéphrine ? Nous savons que cette substance provoque une violente vaso-contriction au point d'inoculation : le débit circulatoire se trouve très réduit, presque supprimé. L'ischémie

est donc suffisante pour empêcher la formation de l'œdème. L'œdème se trouve sous la dépendance de la circulation, et nous pouvons affirmer que, pour qu'il puisse se produire dans une région, celle-ci doit être irriguée suffisamment. Il est même permis de penser que l'œdème sera d'autant plus important que la circulation sera plus intense. L'adrénaline nous permet de vérifier cette hypothèse. On sait qu'à la vasoconstriction initiale succède la vaso-dilatation. Or l'œdème qui apparaît si tardivement dans la région ischémisée, s'installe dès que cette région est irriguée. Il augmente très rapidement et ne tarde pas à devenir plus volumineux que l'œdème témoin.

Si nous injectons de l'adrénaline dans l'épaisseur d'un œdème en voie de formation, une demi-heure par exemple après l'application d'ypérite, nous constatons que cet œdème reste stationnaire, n'augmente pas. L'œdème témoin, au contraire, continue à se développer. Quand l'action de l'adrénaline est terminée, nous assistons, comme plus haut et après le même temps, à la reprise de l'œdème. Cet œdème devient également plus important que l'œdème témoin. Ces dernières expériences corroborent donc d'une façon très nette les premières que nous avons faites avec l'adrénaline.

Au cours d'une expérience, il apparut un peu d'œdème, sur une peau qui avait reçu de l'adrénaline, à plus de deux centimètres du point d'application de l'ypérite. Ceci peut s'expliquer par ce fait que l'ypé-

rite provoque un œdème diffus ; elle s'étend facilement, avant d'être hydrolysée. L'œdème obtenu dans cette expérience montre qu'elle devait agir en dehors de la zone d'action de l'adrénaline.

Ces expériences démontrent donc la prépondérance du facteur circulatoire dans le problème qui nous intéresse. En regard de celui-ci le facteur nerveux ne semble avoir qu'une minime importance. Sans doute l'anesthésie a-t-elle donné une fois, avec la cocaïne, un résultat léger qui pourrait contredire notre affirmation. Mais nombre de pharmacologistes attribuent une action locale vaso-constrictive à la cocaïne : cette propriété suffit à rendre compte du résultat d'une telle expérience.

Devant la netteté de l'influence de la circulation sur la genèse de l'œdème, nous avons voulu tenter de suivre sous le microscope les diverses phases de l'action de l'ypérite sur les vaisseaux. Nous nous sommes adressé à deux animaux : la chauve-souris et la grenouille.

Sur l'aile de la chauve-souris, nous avons constaté que les fins capillaires, peu visibles avant l'application d'ypérite, sont le siège au bout d'une ou deux heures d'une circulation très active, qui les rend très visibles. Les vaisseaux de la région intéressée sont dilatés. Puis, cinq ou six heures après, la circulation est très ralentie : il y a de la stase. La même région examinée le lendemain est thrombosée. Dans un cas

nous avons même observé l'extravasation des globules rouges.

La grenouille nous a permis de faire des observations plus intéressantes. Nous avons d'ailleurs obtenu avec l'ypérite, sur la peau de cet animal, des phlyctènes comparables à celles de l'homme. L'examen microscopique de la peau a confirmé cette analogie : les couches superficielles de l'épiderme sont soulevées par le liquide ; la pellicule qui arrête ce liquide est mince et se rompt facilement. Le tissu sous-cutané et les glandes, si nombreuses, sont peu altérés. Pour étudier l'action de l'ypérite sur la grenouille vivante, nous avons observé les phénomènes vasculaires consécutifs à son application, en des points où la circulation est facilement examinée : la membrane interdigitale, la langue, le mésentère. La grenouille peut être immobilisée par une injection sous-cutanée de quelques gouttes de curare, mais ce n'est pas indispensable. Il convient de la placer entre deux lames de coton humide pour éviter la dessiccation de la peau.

Avant l'application, il faut bien repérer une région de la membrane interdigitale afin de la retrouver rapidement et pouvoir suivre les moindres modifications des vaisseaux. Presque toujours les capillaires sont très nombreux. Les globules y circulent par colonnes fragmentées ; dans les plus petits capillaires, ils passent de loin en loin. L'application d'ypérite peut être faite sous le microscope à l'aide d'une pointe mousse souillée d'ypérite. Une heure après la circu-

lation est ralentie à ce niveau ; les vaisseaux sont un peu dilatés. En certains points, il y a de la stase, ou même de la thrombose des petits capillaires. Quelques heures après, une petite phlyctène est formée. Le microscope montre que la thrombose est généralisée à toute la région qui a reçu de l'ypérite, et qu'elle existe un peu en dehors de la vésicule. Les vaisseaux, même les plus fins, sont très dilatés. Gorgés de sang, ils sont dessinés avec une très grande netteté. A leur intérieur, les globules sont tassés, mais on peut assez mal distinguer leurs contours, et leur coloration, d'un beau rouge dans les gros vaisseaux, peut être plus pâle, ou brune, dans les vaisseaux superficiels. Le lendemain, la vésicule est rompue ; la peau, à l'examen direct est transparente. Sous le microscope, les vaisseaux sont moins nets, moins bien dessinés ; les globules, décolorés, en amas ; leurs contours sont mal marqués. 48 heures après, les vaisseaux sont seulement représentés par les vestiges des globules : ils forment des amas jaunâtres où il n'est plus possible de les reconnaître. Il semble que les globules en se confondant ainsi, se soient rétractés : ils occupaient au début toute la lumière des vaisseaux, ils sont maintenant en amas isolés. A la périphérie, les plus gros vaisseaux sont thrombosés et ont conservé à ce niveau leur coloration et leur aspect du premier jour.

Appliquée sur la langue de la grenouille, l'ypérite pure arrête la circulation dans les petits capillaires superficiels, parfois en moins d'une minute. La circula-

tion se ralentit comme si brusquement la viscosité du sang se trouvait fortement augmentée. Les globules sont poussés par ceux que chasse chaque pulsation cardiaque, mais comme leur progression est lente, le capillaire se trouve bientôt distendu. La circulation se ralentit de plus en plus. A ce moment les globules se trouvent animés d'un mouvement de va et vient : ils sont poussés à chaque systole puis, ne pouvant progresser, reviennent à leur point de départ. Ces oscillations cessent bientôt ; la thrombose se produit rapidement. Il est curieux de remarquer que quelques capillaires restent perméables au courant sanguin, au moins au début. Mais ils se thrombosent eux aussi dans la suite. L'arrêt du sang est très rapide dans les capillaires, mais plus lent dans les vaisseaux d'un plus gros calibre. Il faut souvent augmenter la dose d'ypérite pour voir s'y installer la coagulation.

Nous n'avons pas seulement constaté l'arrêt de la circulation ; il se produit aussi des modifications des globules du sang, modifications qui se traduisent par le changement de leur coloration. Ils passent rapidement du rouge au brun, surtout dans les capillaires superficiels.

Sur le mésentère de la grenouille, l'ypérite agit encore plus rapidement, plus brutalement.

De telles expériences nous permettent de saisir plus complètement le mécanisme de l'action de l'ypérite. Cette action, qui est avant tout d'ordre chimique, porte directement sur les tissus sous-cutanés et notamment

sur les vaisseaux. L'ypérite détermine des lésions vasculaires profondes. Nous savons que si on peut conserver assez longtemps du sang dans une veine liée à ses deux bouts sans qu'il se coagule, il suffit d'une lésion de la paroi vasculaire pour que la coagulation s'installe rapidement. Il en va de même *in vivo*. Mais l'action de cette substance ne se limite pas seulement aux parois vasculaires. Si la dose d'ypérite est suffisante, les globules sont altérés profondément eux aussi. Ils s'agglutinent d'abord, et ne tardent pas à se décolorer. Cette altération globulaire est bien le témoin irréfutable de cette action profonde, et aussi la marque de transformations chimiques, notamment de la réduction, de la transformation de l'hémoglobine. L'examen attentif d'une lésion nous permet de saisir cette action qui porte sur les parois vasculaires d'abord, puis sur les globules. Au centre de la lésion les vaisseaux, au moins ceux de petit calibre, renferment des globules décolorés. Mais à la périphérie de la lésion, la dose d'ypérite, capable de léser les parois vasculaires, est insuffisante pour agir à l'intérieur des vaisseaux. Nous voyons donc une zone centrale où les globules sont nettement altérés, et entre celle-ci et le tissu sain, une zone où la circulation est suspendue mais où les globules ont conservé leur coloration normale.

L'examen de telles lésions permet d'expliquer facilement la mortification des tissus cutanés; celle-ci s'établit pour deux raisons : l'action propre de l'ypérite

sur les cellules qui constitueront l'escarre, et la gangrène consécutive à la thrombose.

La pathogénie de l'œdème s'éclaircit elle aussi. Les parois vasculaires sont altérées et le sérum filtre à travers les vaisseaux sous l'influence de la pression sanguine. Cette filtration est, en effet, facilitée par la stase et par la thrombose. A chaque pulsation cardiaque, le courant sanguin vient se briser contre les caillots et le sérum peut filtrer à travers les parois vasculaires lésées et devenues plus perméables.

Mais nous savons que normalement les lymphatiques assurent le drainage des liquides d'exsudation. Mais ils ne sont pas épargnés par l'action de l'ypérite ; s'ils peuvent encore assurer leurs fonctions, il y a simplement de la rubéfaction, mais l'œdème s'installe dès que leur altération est trop profonde.

Ces expériences confirment bien à nos yeux l'idée de l'action chimique de l'ypérite. Sans doute peut-on objecter que nous observons des phénomènes très rapides, en contradiction avec les expériences des auteurs américains. Mais il nous semble qu'il n'y a là qu'une contradiction apparente. Nous appliquons l'ypérite pure et non plus en solution. Nous avons signalé l'importance de la concentration, et il n'est pas étonnant que les capillaires, dont les parois très fragiles ne tardent pas à être lésées, se thrombosent très rapidement. Nous retrouvons ici l'influence protectrice des couches superficielles de la peau : les lésions sont bien plus lentes à s'établir sur la peau de la gre-

nouille que sur la langue, et celle-ci, avec son épithélium stratifié, offre une plus grande résistance que le mésentère.

Si nous étudions l'action d'une brûlure sur la membrane interdigitale de la grenouille, nous constatons des effets comparables à ceux de l'ypérite, sur la circulation. Nous avons porté, sous le microscope, la tête d'une épingle rougie sur cette membrane. Au point de contact les tissus sont détruits : il n'y a plus trace de cellules, ni de capillaires. Mais à la périphérie de la zone carbonisée nous assistons aux mêmes phénomènes que lors de l'application d'ypérite : ralentissement rapide de la circulation et thrombose. La zone où s'observent ces lésions est très réduite, et les vaisseaux thrombosés forment une étroite couronne autour du point d'application.

Les caustiques produisent le même effet que l'ypérite, à faible concentration. Mais leur grande affinité pour l'eau, leurs combinaisons avec les substances albuminoïdes des cellules expliquent la brutalité de leur action, quand ils sont appliqués purs. Qu'il s'agisse des caustiques basiques, la potasse et la soude, ou des caustiques acides, l'acide sulfurique, nous constatons toujours la thrombose des vaisseaux, et ce phénomène précède les autres, quand l'action est très énergique.

L'essence de moutarde, nous a permis de constater la coagulation du sang à l'intérieur des vaisseaux, tout comme l'ypérite, mais son action est plus lente, moins intense.

De telles expériences se dégagent bien nettement cette notion que la brûlure, les caustiques, les vésicants agissent de la même façon sur les vaisseaux superficiels de la peau. Les rayons X, les rayons solaires, le froid doivent eux aussi provoquer les mêmes lésions superficielles. Les phénomènes consécutifs varient avec l'intensité de l'action : la brûlure, les caustiques provoquent la destruction des tissus. Mais les atteintes légères se manifestent chez l'homme par l'apparition du symptôme commun à l'ypérite et aux vésicants : la phlyctène.

CONCLUSIONS

1° L'ypérite traverse la peau, sans doute à la faveur des conduits glandulaires et des follicules pileux, mais surtout grâce à ses propriétés chimiques, notamment à sa solubilité dans les lipoïdes et les corps gras. La protection de la peau contre l'action de cette substance est proportionnelle à l'épaisseur de la couche cornée de l'épiderme ;

2° La théorie de l'hydrolyse de l'ypérite semble bien rendre compte de tous les symptômes observés : l'action du sulfure d'éthyle dichloré est liée à la présence des deux atomes de chlore qui donneront de l'acide chlorhydrique en présence de l'eau des tissus ;

3° Cette hydrolyse crée donc une acidité locale, qui, entretenue par l'affinité des albumines pour l'acide chlorhydrique, augmente l'hydrophilie des colloïdes tissulaires et explique, au moins en partie, l'œdème ;

4° Le système nerveux peut provoquer tout au début de l'action de l'ypérite des modifications du calibre des vaisseaux mais il n'a pas une influence appréciable sur la formation de l'œdème, ni sur les phénomènes qui accompagnent cet œdème ;

5° Au contraire la circulation a une part très active dans la genèse de l'œdème : sans circulation pas d'œdème. L'importance de celui-ci est en rapport avec l'intensité de la circulation ;

6° L'ypérite agit sur les vaisseaux, lèse leurs parois. A la faveur de cette lésion, et peut-être d'une action directe sur le sang, la circulation se ralentit dans les capillaires. Puis c'est la stase, et bientôt la thrombose. Sous l'influence de la pression sanguine, le plasma filtre à travers les parois vasculaires lésées. Les lymphatiques, lésés eux aussi, n'assurent plus leurs fonctions, et le plasma exsudé forme l'œdème ou la phlyctène ;

7° La mortification des tissus survient à la suite de l'action chimique directe de l'ypérite sur les cellules, et de l'arrêt de la circulation ;

8° La comparaison de l'action de la brûlure, des caustiques, des vésicants et de l'ypérite est très intéressante : les symptômes communs sont dus aux effets de ces divers agents sur les vaisseaux et les tissus. L'action de l'ypérite tient le milieu entre celle des caustiques et celle des vésicants ;

9° L'ypérite agit sur la peau comme elle agit sur la surface pulmonaire, ou sur tout autre point de l'organisme, puisque son action est avant tout d'ordre chimique.

VU :

Le Doyen,
ROGER.

VU :

Le Président,
DESGREZ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie des questions soulevées au cours de cette étude étant considérable, nous ne citons que nos principales sources.

HIRSCHFELDER. — The american Journal of physiology novembre 1924.

M. H. FISCHER. — Das Oedem als Kolloïdisches Problem Dresde 1910.

KROGH. — The anatomy and physiology of capillaries Yale University Press 1923.

LAMBLING. — Chimie Biologique.

MAYER, MAGNE et PLAUTEFOL. — Bulletin de la Société de Chimie Biologie 1921, n° 1 : Travaux originaux sur les propriétés pharmacodynamiques de quelques éthers sulfures halogénés.

V. MEYER. — Ueber Thiodiglycol Verbindungen (Ber. xix, p. 3.259, 1886).

SOLLMANN. — Pharmacology.

VULPIAN. — Lecons sur l'appareil vaso-moteur T. II.

ERRATA

PAGE 12, ligne 19. — *Au lieu de : des lésions créées — lire : des lésions créés.*

PAGE 23, *lire le 2^e paragraphe de la manière suivante :*

On peut objecter que cette théorie ne tient pas compte des propriétés des membranes cellulaires, c'est-à-dire des phénomènes osmotiques, qui pour nombre de biologistes ont une influence prépondérante. L'action des ions H sur l'imbibition paraît certaine, mais l'augmentation de l'acidité n'est pas une cause suffisante d'œdème, et il y a des cas où l'œdème n'est pas lié à une augmentation du pH. En regard des analyses de Fisher, de nombreux dosages ont été faits qui prouvent que dans beaucoup d'œdèmes la concentration en ions H n'est pas plus élevée que dans le sang.

PAGE 25, ligne 26. — *Au lieu de : s'œadematise — lire : s'œdématie.*

PAGE 27, lignes 18 et 19. — *Au lieu de : et que traduit la vaso-dilatation — lire : et qui traduit la vaso-dilatation.*

PAGE 33, ligne 24. — *Au lieu de : capillaires — lire : capillaires.*

PAGE 37, ligne 7. — *Au lieu de : cardiaque — lire : cardiaque.*

